

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Fesoterodine AB 4 mg comprimés à libération prolongée  
Fesoterodine AB 8 mg comprimés à libération prolongée

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Fesoterodine AB 4 mg comprimés à libération prolongée  
Chaque comprimé à libération prolongée contient 4 mg de fumarate de fésotérodine correspondant à 3,1 mg de fésotérodine.

Fesoterodine AB 8 mg comprimés à libération prolongée  
Chaque comprimé à libération prolongée contient 8 mg de fumarate de fésotérodine correspondant à 6,2 mg de fésotérodine.

Excipients à effet notoire :

Fesoterodine AB 4 mg comprimés à libération prolongée : Chaque comprimé à libération prolongée à 4 mg contient 72 mg de fructose et 58 mg de lactose.

Fesoterodine AB 8 mg comprimés à libération prolongée : Chaque comprimé à libération prolongée à 8 mg contient 72 mg de fructose et 55 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée.

Fesoterodine AB 4 mg comprimés à libération prolongée : Les comprimés de 4 mg sont bleu, ovales, biconvexes, pelliculés et portent les lettres « F4 » gravées d'un côté et ont un diamètre de 6 mm..

Fesoterodine AB 8 mg comprimés à libération prolongée : Les comprimés de 8 mg sont bleu foncé, ovales, biconvexes, pelliculés et portent les lettres « F8 » gravées d'un côté et ont un diamètre de 6 mm.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Fesoterodine AB est indiqué chez les adultes pour le traitement symptomatique de la pollakiurie et/ou de l'impériosité urinaire et/ou de l'incontinence urinaire par impériosité pouvant s'observer en cas d'hyperactivité vésicale.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Posologie

*Chez l'adulte (sujets âgés inclus)*

La dose initiale recommandée est de 4 mg une fois par jour. Selon la réponse individuelle, la dose pourra être augmentée à 8 mg une fois par jour. La dose maximale journalière est de 8 mg.

L'effet optimal du traitement a été observé après 2 à 8 semaines. Par conséquent, il est recommandé de réévaluer individuellement l'efficacité chez les patients après 8 semaines de traitement.

Chez les sujets ayant une fonction hépatique et une fonction rénale normales et recevant de façon concomitante des inhibiteurs puissants du CYP3A4, la dose maximale journalière de Fesoterodine AB est de 4 mg une fois par jour (voir rubrique 4.5).

### Populations particulières

#### *Insuffisance hépatique et rénale*

Le tableau suivant donne les recommandations de posologie journalière pour les sujets souffrant d'une insuffisance rénale ou hépatique, en l'absence et en présence d'inhibiteurs modérés et puissants du CYP3A4 (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.2).

		Inhibiteurs modérés <sup>(3)</sup> ou puissants <sup>(4)</sup> du CYP3A4		
		Aucun	Modéré	Puissant
Insuffisance rénale <sup>(1)</sup>	Légère	4→8 mg(2)	4 mg	Doit être évité
	Modérée	4→8 mg(2)	4 mg	Contre-indiqué
	Sévère	4 mg	Dient te worden vermeden	Contre-indiqué
Insuffisance hépatique	Légère	4→8 mg(2)	4 mg	Doit être évité
	Modérée	4 mg	Dient te worden vermeden	Contre-indiqué

(1) IR légère FG\* = 50-80 ml/min ; IR modérée FG = 30-50 ml/min ; IR sévère FG = <30ml/min  
(2) Augmentation de dose prudente. Voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2.  
(3) Inhibiteurs modérés du CYP3A4. Voir rubrique 4.5.  
(4) Inhibiteurs puissants du CYP3A4. Voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.5.

Fesoterodine AB est contre-indiqué chez les sujets souffrant d'une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Fesoterodine AB chez les enfants âgés de moins de 6 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

La sécurité et l'efficacité de Fesoterodine AB chez les enfants âgés de 6 à 17 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée

#### Mode d'administration

Les comprimés doivent être pris une fois par jour avec une boisson et avalés entiers. Les comprimés ne doivent pas être divisés, écrasés, dissous, mâchés ou sucés. Fesoterodine AB peut être administré avec ou sans nourriture.

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Rétention urinaire
- Rétention gastrique
- Glaucome à angle fermé non contrôlé
- Myasthénie grave
- Insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C)
- Utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 chez les sujets souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale modérée à sévère
- Rectocolite hémorragique grave
- Mégacôlon toxique

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Fesoterodine AB doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant :

- Une obstruction des voies urinaires cliniquement significative avec risque de rétention urinaire (par exemple un élargissement de la prostate cliniquement significatif dû à une hyperplasie bénigne de la prostate, voir rubrique 4.3)
- Des troubles gastro-intestinaux obstructifs (par ex. sténose du pylore)
- Un reflux gastro-oesophagien et/ou chez les patients qui prennent de façon concomitante des médicaments (tels que les bisphosphonates oraux) pouvant provoquer ou aggraver une oesophagite
- Une motilité gastro-intestinale réduite
- Une neuropathie végétative
- Un glaucome à angle fermé contrôlé

La prudence est de rigueur lors d'une prescription ou d'une augmentation de la dose de fésotérodine chez les patients chez qui il est attendu une augmentation de l'exposition au métabolite actif (voir rubrique 5.1) :

- Insuffisance hépatique (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2)
- Insuffisance rénale (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2)
- Administration concomitante d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 (voir rubriques 4.2 et 4.5)
- Administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP2D6 (voir rubriques 4.5 et 5.2)

#### Augmentation de la dose

Chez les patients avec une combinaison de ces facteurs de risque, des augmentations supplémentaires de l'exposition sont attendues. Des effets indésirables antimuscariniques dose-dépendants peuvent survenir. Dans les populations pour lesquelles la dose peut être augmentée à 8 mg une fois par jour, l'augmentation de la dose doit être précédée d'une évaluation individuelle de la réponse et de la tolérance au traitement.

Les causes organiques doivent être écartées avant d'envisager un traitement par un antimuscarinique. La tolérance et l'efficacité n'ont pas encore été établies chez les patients présentant une cause neurogène d'hyperactivité du detrusor.

Les autres causes de pollakiurie (traitement d'une insuffisance cardiaque ou d'une affection rénale) doivent être évaluées avant d'entreprendre un traitement par la fésotérodine. En cas d'infection des voies urinaires, une prise en charge médicale appropriée devra être mise en place/un traitement antibactérien doit être instauré.

#### OEdème de Quincke

Des cas d'oedèmes de Quincke ont été rapportés avec la fésotérodine et sont survenus dans certains cas après la première administration. Certains cas peuvent être associés à un gonflement des voies respiratoires supérieures et peuvent engager le pronostic vital. Si un oedème de Quincke survient, la fésotérodine doit être interrompue et un traitement approprié doit être mis en place rapidement.

#### Inducteurs puissants du CYP3A4

L'utilisation concomitante de fésotérodine avec un inducteur puissant du CYP3A4 (par ex. carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, phénytoïne, millepertuis) n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

#### Allongement de l'intervalle QT

Fesoterodine AB doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un risque d'allongement de l'intervalle QT (ex. hypokaliémie, bradycardie et administration concomitante de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT) et des maladies cardiaques pré-existantes importantes (ex. ischémie myocardique, arythmie, insuffisance cardiaque congestive) (voir rubrique 4.8). Il en va particulièrement de même lors de la prise d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir rubriques 4.2, 4.5 et 5.1).

#### Lactose

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

#### Fructose

Ce médicament contient 72 mg de fructose par comprimé.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

#### Interactions pharmacologiques

La prudence est de rigueur en cas d'administration concomitante de fésotérodine avec d'autres antimuscariniques ou avec des médicaments aux propriétés anticholinergiques (par ex., amantadine, antidépresseurs tricycliques, certains neuroleptiques) car elle peut aboutir à une amplification des effets thérapeutiques et des effets indésirables (par ex. constipation, sécheresse buccale, somnolence, rétention urinaire).

La fésotérodine peut réduire l'effet des médicaments stimulant la motilité du tractus gastro-intestinal, tels que le métoclopramide.

#### Interactions pharmacocinétiques

Les données *in vitro* montrent que le métabolite actif de la fésotérodine n'inhibe pas les CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A4, et n'a pas d'effet inducteur sur les CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 ou 3A4 aux concentrations plasmatiques cliniquement significatives. Il est donc improbable que la fésotérodine modifie la clairance des médicaments qui sont métabolisés par ces enzymes.

#### *Inhibiteurs du CYP3A4*

##### *Inhibiteurs puissants du CYP3A4*

Après inhibition du CYP3A4 par l'administration concomitante de 200 mg de kétoconazole deux fois par jour, la  $C_{max}$  et l'ASC du métabolite actif de la fésotérodine ont augmenté respectivement de 2,0 et 2,3 fois chez les métaboliseurs rapides du CYP2D6 et respectivement de 2,1 et 2,5 fois chez les métaboliseurs lents. La dose maximale de fésotérodine doit donc être limitée à 4 mg lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par ex. atazanavir, clarithromycine, indinavir, itraconazole, kétoconazole, néfazodone, nelfinavir, ritonavir (et tous les régimes IP boostés par ritonavir), saquinovir et télithromycine (voir rubriques 4.2 et 4.4).

##### *Inhibiteurs modérés du CYP3A4*

Suite au blocage du CYP3A4 par l'administration concomitante de fluconazole, inhibiteur modéré du CYP3A4 avec une posologie de 200 mg deux fois par jour pendant 2 jours, la  $C_{max}$  et l'ASC du métabolite actif de la fésotérodine ont augmenté approximativement de 19% et 27% respectivement. Aucun ajustement de posologie n'est recommandé en cas d'administration concomitante des inhibiteurs modérés du CYP3A4 (tels que l'érythromycine, le fluconazole, le diltiazem, le vérapamil et le jus de pamplemousse).

##### *Inhibiteurs faibles du CYP3A4*

L'effet des inhibiteurs faibles du CYP3A4 (tels que la cimétidine) n'a pas été étudié. Un effet supérieur à celui d'un inhibiteur modéré n'est pas attendu.

##### *Inducteurs du CYP3A4*

Après induction du CYP3A4 par administration concomitante de 600 mg de rifampicine une fois par jour, la  $C_{max}$  et l'ASC du métabolite actif de la fésotérodine ont diminué respectivement d'environ 70% et 75% après administration orale de 8 mg de fésotérodine.

L'induction du CYP3A4 peut entraîner des concentrations plasmatiques en dessous du niveau thérapeutique.

L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 (tels que la carbamazépine, la rifampicine, la phénobarbital, la phénytoïne et le millepertuis) n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

##### *Inhibiteurs du CYP2D6*

L'interaction avec les inhibiteurs du CYP2D6 n'a pas fait l'objet de tests cliniques. La  $C_{max}$  moyenne et l'ASC moyenne du métabolite actif sont respectivement de 1,7 et 2 fois supérieures chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 par rapport aux métaboliseurs rapides. L'administration concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP2D6 peut résulter en une augmentation de l'exposition et des événements indésirables. Une réduction de la posologie à 4 mg peut être nécessaire (voir rubrique 4.4).

##### *Contraceptifs oraux*

La fésotérodine n'interfère pas avec la suppression de l'ovulation induite par les contraceptifs hormonaux oraux. En présence de fésotérodine, il n'y a pas de modification des concentrations plasmatiques de l'association de contraceptifs oraux contenant de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel.

##### *Warfarine*

Une étude clinique chez le volontaire sain a montré que 8 mg de fésotérodine une fois par jour n'a pas d'effet significatif sur la pharmacocinétique ou sur l'activité anticoagulante d'une dose unique de warfarine.

### Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Il n'y a pas de données pertinentes concernant l'utilisation de la fésotérodine chez la femme enceinte. Chez l'animal les études de toxicité de la reproduction avec la fésotérodine ont montré une embryotoxicité mineure. Dans les études sur la reproduction chez l'animal, l'administration orale de fésotérodine à des souris et lapines gravides a entraîné au cours de l'organogenèse une foetotoxicité à des expositions maternelles atteignant respectivement 6 fois et 3 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain, en fonction de l'ASC (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'humain n'est pas connu. L'utilisation de Fesoterodine AB n'est pas recommandée au cours de la grossesse.

### Allaitement

Le passage de la fésotérodine/des métabolites dans le lait maternel humain n'est pas connu ; l'allaitement n'est donc pas recommandé au cours du traitement par Fesoterodine AB.

### Fertilité

Aucun essai clinique n'a été mené pour évaluer l'effet de la fésotérodine sur la fertilité chez l'homme. Les résultats observés chez les souris exposées à environ 5 à 19 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain montrent un effet sur la fertilité des femelles. Néanmoins, les conséquences cliniques de ces observations chez l'animal restent encore inconnues (voir rubrique 5.3). Les femmes en âge de procréer doivent être informées de l'absence de données sur la fertilité chez l'homme, et Fesoterodine AB ne doit être donné qu'après avoir examiné les risques et les bénéfices individuels.

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Fesoterodine AB a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La prudence est de rigueur chez les conducteurs de véhicules ou les utilisateurs de machines en raison de l'apparition possible d'effets indésirables tels qu'une vision trouble, des sensations vertigineuses ou une somnolence (voir rubrique 4.8).

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de sécurité

La tolérance de la fésotérodine a été évaluée lors d'essais cliniques contrôlés par placebo portant sur un total de 2.859 patients présentant une hyperactivité vésicale, dont 780 ont reçu un placebo.

En raison des propriétés pharmacologiques de la fésotérodine, le traitement peut avoir des effets antimuscariniques légers à modérés tels que sécheresse buccale, sécheresse oculaire, dyspepsie et constipation. Une rétention urinaire peut apparaître exceptionnellement.

La sécheresse buccale, le seul effet indésirable très fréquent, est survenue chez 28,8% des patients du groupe sous fésotérodine contre 8,5% de ceux sous placebo. La majorité des effets indésirables sont apparus au cours du premier mois de traitement, à l'exception de cas de rétention urinaire ou de volumes résiduels urinaires post-mictionnels de plus de 200 ml, qui peuvent apparaître après un traitement prolongé et ont été plus fréquents chez les hommes que chez les femmes.

### Tableau listant les effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente la fréquence des effets indésirables rapportés lors des essais cliniques contrôlés par placebo et après la mise sur le marché de fésotérodine . Les effets indésirables sont rapportés dans ce tableau selon les fréquences suivantes : sont ceux qui ont été très fréquents ( $\geq 1/10$ ), fréquents ( $\geq 1/100$  et  $< 1/10$ ), peu fréquents ( $\geq 1/1\ 000$  et  $< 1/100$ ) ou rares ( $\geq 1/10\ 000$  et  $< 1/1\ 000$ ).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés selon un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents	Rares
------------------------------	----------------	-----------	---------------	-------

Infections et infestations			Infection des voies urinaires	
Affections psychiatriques		Insomnie		Etat confusionnel
Affections du système nerveux		Sensations vertigineuses ; Céphalées	Dysgueusie ; Somnolence	
Affections oculaires		Sécheresse oculaire	Vision floue	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertiges	
Affections cardiaques			Tachycardie ; Palpitations	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Gorge sèche	Douleur pharyngolaryngée ; Toux ; Sécheresse nasale	
Affections gastrointestinales	Sécheresse buccale	Douleur abdominale ; Diarrhées ; Dyspepsie ; Constipation ; Nausées	Gêne abdominale ; Flatulences ; Reflux gastroesophagien	Hypoesthésie orale
Affections hépatobiliaires			Élévation des ALAT ; Élévation des GGT	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Éruption cutanée ; Sécheresse cutanée ; Prurit	OEdème de Quincke ; Urticaire
Affections du rein et des voies urinaires		Dysurie	Rétention urinaire (incluant sensation de miction incomplète ; troubles de la miction) ; Hésitation urinaire	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Fatigue	

#### Description de certains effets indésirables

Au cours des essais cliniques avec la fésotérodine, des cas d'élévation marquée des enzymes hépatiques ont été rapportés, sans différence de fréquence entre le groupe traité et le groupe sous placebo. Le lien de causalité avec la fésotérodine est incertain.

Des électrocardiogrammes ont été réalisés chez 782 patients traités par fésotérodine 4 mg, 785 patients traités par fésotérodine 8 mg, 222 patients traités par fésotérodine 12 mg et 780 patients sous placebo.

L'intervalle QT corrigé chez les patients sous fésotérodine n'a pas été différent de celui observé chez les patients sous placebo. Le taux d'incidence des intervalles QTc  $\geq 500$  ms après l'inclusion ou des augmentations de l'intervalle QTc  $\geq 60$  ms sont respectivement de 1,9%, 1,3%, 1,4% et 1,5% pour la fésotérodine à 4 mg, 8 mg, 12 mg et pour le placebo. La signification clinique de ces résultats dépendra des facteurs de risque et des susceptibilités présents individuels des patients (voir rubrique 4.4).

Des cas de rétention urinaire nécessitant un cathétérisme ont été décrits depuis la commercialisation, généralement dans la première semaine de traitement par fésotérodine. Ils impliquaient principalement des hommes âgés ( $\geq 65$  ans) ayant des antécédents d'hyperplasie bénigne de la prostate (voir rubrique 4.4).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

#### 4.9 Surdosage

Le surdosage d'antimuscariniques, y compris la fésotérodine, peut entraîner des effets anticholinergiques graves. Le traitement doit être un traitement symptomatique et de soutien. En cas de surdosage, il est recommandé d'assurer un contrôle ECG et de prendre les mesures standard de prise en charge de l'allongement de l'intervalle QT. Lors des essais cliniques, la fésotérodine a été administrée en toute sécurité jusqu'à des doses atteignant 28 mg/jour.

En cas de surdosage de la fésotérodine, les patients devront être traités par un lavage gastrique et recevoir du charbon actif. Les symptômes seront traités comme suit :

- Effets anticholinergiques centraux graves (par ex. hallucinations, excitation sévère) : traiter par physostigmine
- Convulsions ou états d'excitation marquée : traiter par benzodiazépines
- Insuffisance respiratoire : mise sous respiration artificielle
- Tachycardie : traiter par bêtabloquants
- Rétention urinaire : pose d'une sonde
- Mydriase : traiter par collyre de pilocarpine et/ou en plaçant le patient dans une chambre noire

### 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

#### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antispasmodiques urinaires, urologiques, code ATC : G04B D11.

##### Mécanisme d'action

La fésotérodine est un antagoniste compétitif, spécifique des récepteurs muscariniques. Elle est rapidement et largement hydrolysée par des estérases plasmatiques non spécifiques pour former le dérivé 5-hydroxyméthyle, son métabolite actif principal, qui est le principe actif pharmacologique principal de la fésotérodine.

##### Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité de doses fixes de 4 mg et 8 mg de fésotérodine a été évaluée au cours de deux essais randomisés de phase 3, en double aveugle, contrôlés contre placebo, sur 12 semaines. Les patients recrutés étaient des femmes (79%) et des hommes (21%) âgés en moyenne de 58 ans (allant de 19 à 91 ans). Au total, 33% des patients étaient âgés de 65 ans ou plus et 11% de 75 ans ou plus.

Les patients sous fésotérodine ont eu une diminution moyenne statistiquement significative du nombre de mictions par 24 heures et du nombre d'épisodes d'incontinence par impériosité par 24 heures en fin de traitement, en comparaison au placebo. De même, le taux de réponse (% de patients indiquant une « forte amélioration » ou une « amélioration » de leur état de santé sur une Échelle d'Évaluation des Bénéfices Thérapeutiques sur 4 points) a été significativement supérieur sous fésotérodine que sous placebo. De plus, la fésotérodine a amélioré l'évolution moyenne du volume évacué à chaque miction et l'évolution moyenne du nombre de jours de continence par semaine (voir le tableau 1 ci-dessous).

**Tableau 1 : Evolutions moyennes entre le niveau initial et la fin du traitement des critères d'évaluation primaires et de certains critères secondaires**

Paramètre	Étude 1			Comparateur actif	Étude 2		
	Placebo	Fesoterodine 4 mg	Fesoterodine 8 mg		Placebo	Fesoterodine 4 mg	Fesoterodine 8 mg

<b>Nombre de mictions par 24 heures#</b>							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Niveau initial	12,0	11,6	11,9	11,5	12,2	12,9	12,0
Évolution par rapport au niveau initial	-1,02	-1,74	-1,94	-1,69	-1,02	-1,86	-1,94
p		<0,001	<0,001			0,032	<0,001
<b>Taux de répondeurs (réponse au traitement)#</b>							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Taux de répondeurs	53,4%	74,7%	79,0%	72,4%	45,1%	63,7%	74,2%
p		<0,001	<0,001			<0,001	<0,001
<b>Nombre d'épisodes d'incontinence par impériosité par 24 heures</b>							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Niveau initial	3,7	3,8	3,7	3,8	3,7	3,9	3,9
Évolution par rapport au niveau initial	-1,20	-2,06	-2,27	-1,83	-1,00	-1,77	-2,42
p		0,001	<0,001			0,003	<0,001

<b>Nombre de jours de continence par semaine</b>							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Niveau initial	0,8	0,8	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7
Évolution par rapport au niveau initial	2,1	2,8	3,4	2,5	1,4	2,4	2,8
p		0,007	<0,001			<0,001	<0,001
<b>Volume évacué à chaque miction (ml)</b>							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Niveau initial	150	160	154	154	159	152	156
Évolution par rapport au niveau initial	10	27	33	24	8	17	33
p		<0,001	<0,001			0,150	<0,001

# critères d'évaluation primaires

#### Électrophysiologie cardiaque

L'effet de la fésotérodine 4 mg et 28 mg sur l'intervalle QT a été évalué en profondeur au cours d'une étude avec groupes parallèles, en double aveugle, randomisée, contrôlée contre placebo et agent actif (moxifloxacine 400 mg) avec une prise par jour sur une période de 3 jours chez 261 hommes et femmes âgés de 45 à 65 ans. L'évolution de l'intervalle QTc par rapport aux valeurs initiales, en se basant sur la méthode de correction Fridericia, n'a pas montré de différence entre les groupes traitement actif et placebo.

#### Population pédiatrique

La fésotérodine a été évaluée dans le cadre d'une étude randomisée, en ouvert, comprenant une phase d'efficacité de 12 semaines suivie d'une phase d'extension de sécurité de 12 semaines chez des patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans présentant une hyperactivité du détrusor d'origine neurogène. Deux cohortes ont été étudiées. Dans la Cohorte 1, 124 patients pesant > 25 kg ont reçu une dose fixe de fésotérodine 4 mg ou 8 mg en comprimés une fois par jour ou du comparateur actif oxybutynine LP en comprimés. Dans la phase d'extension de sécurité, les patients randomisés pour recevoir les comprimés du comparateur actif ont échangé leur traitement par des comprimés de fésotérodine 4 mg ou 8 mg (attribués par l'investigateur). Dans la Cohorte 2, 57 patients pesant ≤ 25 kg ont reçu une dose fixe de fésotérodine 2 mg ou 4 mg en gélules à microbilles (GM, formulation expérimentale) une fois par jour. Dans la phase d'extension de sécurité, les patients ont continué à recevoir la dose de fésotérodine à laquelle ils avaient été randomisés. Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient présenter une maladie neurologique stable et une hyperactivité du détrusor d'origine neurogène cliniquement ou urodynamiquement démontrée (voir rubrique 4.2).

Le critère d'efficacité principal pour les deux cohortes était la variation moyenne par rapport à l'inclusion de la capacité vésicale cystométrique maximale (CVCM) à la Semaine 12. Le traitement par des comprimés de fésotérodine 4 mg ou 8 mg a entraîné des améliorations entre l'inclusion et la Semaine 12 en ce qui concerne le critère d'efficacité principal, la CVCM, chez les patients pédiatriques de la Cohorte 1, avec des variations numériquement plus élevées par rapport à l'inclusion pour les comprimés de fésotérodine 8 mg que pour les comprimés de fésotérodine 4 mg. Le traitement par des gélules à microbilles de fésotérodine 2 mg et 4 mg a entraîné des améliorations entre l'inclusion et la Semaine 12 en ce qui concerne le critère d'efficacité principal, la CVCM, chez les patients pédiatriques de la Cohorte 2, avec des variations numériquement plus élevées par rapport à l'inclusion pour les gélules à microbilles de fésotérodine 4 mg que pour les gélules à microbilles de fésotérodine 2 mg.

**Tableau 2 : Moyenne à l'inclusion et variation entre l'inclusion et la Semaine 12 de la capacité vésicale cystométrique maximale (ml)**

	<b>Cohort 1 (poids corporel &gt; 25 kg)</b>			<b>Cohort 2 (poids corporel ≤ 25 kg)</b>	
	fésotérodine 4 mg comprimé	fésotérodine 8 mg comprimé	Oxybutynin XL	fésotérodine 2 mg BIC	fésotérodine 4 mg BIC
	N = 41	N = 41	N = 38	N = 25	N = 28
<b>Inclusion</b>	195.1	173.3	164.1	131.4	126.7
<b>Variation par rapport à l'inclusion (95% IC)<sup>a</sup></b>	58.12 (28.84, 87.39)	83.36 (54.22, 112.49)	87.17 (56.82, 117.53)	23.49 (3.03, 43.95)	40.17 (20.84, 59.50)
<b>Valeur de p vs Inclusion<sup>a</sup></b>	0.0001	<.0001	<.0001	-- <sup>b</sup>	-- <sup>b</sup>

Abréviations : GM = gélule à microbilles ; IC = intervalle de confiance ; fésos = fésotérodine, N = nombre de patients avec une mesure initiale non manquante ; vs = versus. La valeur à l'inclusion est définie comme la dernière mesure disponible avant le début du traitement.

a. D'après un modèle d'analyse de covariance avec des variables pour le groupe de traitement, la capacité vésicale cystométrique maximale à l'inclusion et le poids à l'inclusion. La dernière observation reportée/observation initiale a été utilisée pour imputer les valeurs manquantes.

b. Aucune hypothèse statistique n'a été prévue pour la Cohorte 2 ; par conséquent, aucune valeur de p n'est présentée.

#### *Critères d'évaluation secondaires*

Le traitement par fésotérodine 4 mg ou 8 mg en comprimés a entraîné des améliorations statistiquement significatives du critère d'évaluation secondaire de mesure urodynamique : le volume vésical à la première contraction involontaire du détrusor.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours de la phase d'efficacité ont été la diarrhée, la sécheresse buccale, la constipation, les douleurs abdominales (y compris les douleurs abdominales supérieures) et les céphalées. Ces effets indésirables légers à modérés sont cohérents avec les propriétés pharmacologiques antimuscariniques de la fésotérodine. Des augmentations de la fréquence cardiaque ont été observées chez les patients ayant reçu Fesoterodine AB et n'ont pas été associées à des symptômes cliniques. Globalement, le profil de sécurité chez les patients pédiatriques présentant une hyperactivité du détrusor d'origine neurogène a été similaire à celui observé chez les adultes atteints du syndrome d'hyperactivité vésicale.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Après administration orale, la fésotérodine n'a pas été détectée dans le plasma car elle est rapidement et largement hydrolysée par des estérases plasmatiques non spécifiques.

La biodisponibilité du métabolite actif est de 52%. Après administration orale de fésotérodine en une ou plusieurs doses allant de 4 à 28 mg, les concentrations plasmatiques du métabolite actif sont proportionnelles à la dose.

Les expositions à l'état d'équilibre à la 5-HMT chez des sujets adultes sains après l'administration des comprimés de fésotérodine 4 mg et 8 mg une fois par jour sont résumées dans le tableau 3.

**Tableau 3 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques des moyennes géométriques [% de CV] du métabolite actif après l'administration de fésotérodine à l'état d'équilibre chez des sujets adultes sains âgés de 18 à 50 ans**

Posologie/Formulation	N	C <sub>max,ss</sub> (ng/mL)	AUC <sub>tau,ss</sub> (ng*h/ml)
4 mg QD/comprimé	6	1.71 (74.9)	16.39 (69.8)
8 mg QD/comprimé	6	4.66 (43.3)	46.51 (46.8)

Abréviations : ASC<sub>tau,éq</sub> = aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps à l'état d'équilibre sur l'intervalle d'administration de 24 heures ; C<sub>max,éq</sub> = concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre ; CV = coefficient de variation ; N = nombre de patients disposant de données PK ; 1x/j = une fois par jour.

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes après 5 heures environ. Les concentrations plasmatiques thérapeutiques sont atteintes après la première administration de fésotérodine. Il n'y a pas d'accumulation après administration de doses multiples.

#### Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques du métabolite actif est faible, avec environ 50% de liaison à l'albumine et à la glycoprotéine acide alpha-1. Le volume de distribution moyen à l'équilibre après perfusion intraveineuse du métabolite actif est de 169 l.

#### Biotransformation

Après administration orale, la fésotérodine est rapidement et largement hydrolysée pour former son métabolite actif. Le métabolite actif est ensuite métabolisé dans le foie pour former le métabolite carboxy, carboxy-N-déiisopropyl et N-déiisopropyle avec l'intervention du CYP2D6 et du CYP3A4. Aucun de ces métabolites ne participe de façon significative à l'activité antimuscarinique de la fésotérodine. La C<sub>max</sub> moyenne et l'ASC moyenne du métabolite actif sont respectivement de 1,7 et 2 fois supérieures chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 par rapport aux métaboliseurs rapides.

#### Élimination

Le métabolisme hépatique et l'excrétion rénale contribuent de façon significative à l'élimination du métabolite actif. Après administration orale de fésotérodine, environ 70% de la dose administrée a été retrouvée dans les urines sous forme de métabolite actif (16%), de métabolite carboxy (34%), de métabolite carboxy-N-déiisopropyl (18%) ou de métabolite N-déiisopropyl (1%) et une quantité plus réduite (7%) a été retrouvée dans les fèces. La demi-vie terminale du métabolite actif après administration orale est d'environ 7 heures et est limitée par la vitesse d'absorption.

#### Age et sexe

Aucun ajustement de la dose n'est recommandé dans ces sous-populations. La pharmacocinétique de la fésotérodine n'est pas influencée significativement par l'âge et le sexe.

#### Population pédiatrique

Chez des patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans présentant une hyperactivité du détrusor d'origine neurogène, pesant 35 kg et ayant le statut de métaboliseur rapide du CYP2D6, recevant des comprimés de fésotérodine, les valeurs moyennes de la clairance orale apparente, du volume de distribution et de la constante de vitesse d'absorption de la 5-HMT sont estimées à environ 72 l/h, 68 l et 0,09 h<sup>-1</sup>, respectivement. Le T<sub>max</sub> et la demi-vie de la 5-HMT sont estimés à environ 2,55 h et 7,73 h, respectivement. Comme chez les adultes, l'exposition à la 5-HMT chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 a été estimée comme étant environ 2 fois plus élevée que chez les métaboliseurs rapides.

Les estimations post-hoc de l'exposition à la 5-HMT à l'état d'équilibre chez les patients pédiatriques après l'administration des comprimés de fésotérodine 4 mg et 8 mg une fois par jour sont résumées dans le tableau 4.

**Tableau 4 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques des moyennes géométriques [% de CV] du métabolite actif après l'administration de fésotérodine à l'état d'équilibre chez des patients pédiatriques présentant une hyperactivité du détenseur d'origine neurogène ou une hyperactivité vésicale et pesant > 25 kg**

Âge	Posologie/Formulation	N	C <sub>max,ss</sub> (ng/ml)	AUC <sub>tau,ss</sub> (ng*h/ml)
6 à 17 ans (patients présentant une hyperactivité du détenseur d'origine neurogène)	4 mg QD/comprimé	32	4.88 (48.2)	59.1 (51.7)
	8 mg QD/comprimé	39	8.47 (41.6)	103 (46.2)
8 à 17 ans (patients présentant une hyperactivité du détenseur d'origine neurogène ou une hyperactivité vésicale)	8 mg QD/comprimé <sup>1</sup>	21	7.15 (39.5)	86.4 (44.0)

<sup>1</sup> La posologie a été initiée à 4 mg 1x/j pendant 4 semaines et augmentée à 8 mg 1x/j pendant les 4 semaines suivantes. Abréviations : ASC<sub>tau,éq</sub> = aire sous la courbe de concentration en fonction du temps à l'état d'équilibre sur l'intervalle d'administration de 24 heures ; C<sub>max,éq</sub> = concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre ; CV = coefficient de variation ; N = nombre de patients disposant de données PK ; 1x/j = une fois par jour.

#### Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale légère ou modérée (FG de 30-80 ml/min), la C<sub>max</sub> et l'ASC du métabolite actif augmentent respectivement jusqu'à 1,5 et 1,8 fois, en comparaison avec des sujets sains. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (FG < 30 ml/min), la C<sub>max</sub> et l'ASC augmentent respectivement de 2,0 et 2,3 fois.

#### Insuffisance hépatique

En cas d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B), la C<sub>max</sub> et l'ASC du métabolite actif augmentent respectivement de 1,4 et 2,1 fois, en comparaison avec des sujets sains. La pharmacocinétique de la fésotérodine n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques de sécurité issues des études de pharmacologie, de toxicologie générale, de génotoxicité et de cancérogenèse n'ont pas révélé d'effets cliniquement pertinents, à l'exception des effets liés à l'action pharmacologique du principe actif.

Les études de reproduction ont montré une embryotoxicité mineure à des doses proches des doses toxiques pour la mère (augmentation du nombre de résorptions, de pertes pré-implantatoires et postimplantatoires).

À des concentrations supra-thérapeutiques, le métabolite actif de la fésotérodine a montré un blocage des canaux potassiques K<sup>+</sup> du gène cloné humain hERG (human ether a go-go related gene) et une prolongation de la durée du potentiel d'action (repolarisation à 70% et 90%) des fibres de Purkinje isolées chez le chien. Cependant, chez les chiens conscients, le métabolite actif n'a eu aucun effet sur l'intervalle QT et l'intervalle QTc à des expositions plasmatiques au moins 33 fois supérieures au pic de concentration de la fraction libre moyen chez les sujets métaboliseurs rapides du CYP2D6 et 21 fois supérieures à celui observé chez les sujets métaboliseurs lents, après administration de 8 mg de fésotérodine une fois par jour.

Dans une étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez la souris, la fésotérodine n'a eu aucun effet sur la fonction de reproduction ou la fertilité masculine à des doses allant jusqu'à 45 mg/kg/jour. À 45 mg/kg/jour, un plus faible nombre de corps jaunes, de sites d'implantation et de foetus viables a été observé chez les souris femelles ayant reçu la fésotérodine pendant 2 semaines avant l'accouplement et jusqu'au 7<sup>e</sup> jour de gestation. La dose sans effet observable (DSEO) maternelle et la DSEO pour les effets sur la reproduction et le développement embryonnaire précoce étaient toutes deux de 15 mg / kg / jour. Basée sur

l'ASC, l'exposition systémique était de 0,6 à 1,5 fois plus élevée chez les souris que chez l'homme à la dose maximale recommandée chez l'être humain, alors que basée sur les concentrations plasmatiques maximales, l'exposition chez la souris a été de 5 à 9 fois plus élevée.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Fructose

Lactose monohydraté

Cellulose microcristalline

Hypromellose

Dibéhénate de glycérol

Talc

#### Pelliculage

Alcool polyvinylique

Dioxyde de titane (E171)

Macrogol 4000

Talc

Laque indigo carmin

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans la plaquette d'origine à l'abri de l'humidité.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés de fésotérodine AB 4 mg et 8 mg sont emballés dans des plaquettes en aluminium/aluminium. La boîte contient 28, 30, 100 et 200 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Aurobindo S.A., Av. E. Demunter 5 box 8, 1090 Bruxelles.

## **8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

4 mg: BE661134

8 mg: BE661135

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation :

**10. DATE DE MISE A JOUR / APPROBATION DU TEXTE**

Date d'approbation du texte : 05/2024.